



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0803085-5 A2**

(22) Data de Depósito: 13/03/2008
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/42

(54) Título: **FORMA TRIOL DE ROSUVASTATINA**

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2007 US 60/906,914,
15/03/2007 US 60/918,466

(73) Titular(es): Teva Pharmaceutical Industries, Ltd

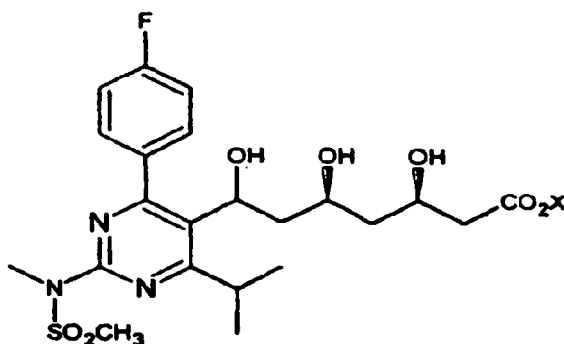
(72) Inventor(es): Anna Balanov, Irena Veinberg, Valerie Niddam--
Hildesheim

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2008003470 de 13/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/112317 de 18/09/2008

(57) Resumo: FORMA TRIOL DE ROSUVASTATINA. Provê-se um triol de rosuvastatina e seu uso como um padrão de referência para análise da rosuvastatina.



FORMA TRIOL DE ROSUVASTATINAReferência Cruzada a Pedidos Afins

Este pedido reivindica o benefício dos Pedidos Provisórios U.S. Nos. 60/906.914, depositado em 13 de março de 2007 e 60/918.466, depositado em 15 de março de 2007, cujas descrições ficam incorporadas por referência ao presente, em suas totalidades.

Área da Invenção

A presente invenção refere-se rosuvastatina triol e ao seu uso como um padrão de referência para a análise da rosuvastatina.

Antecedentes da Invenção

As estatinas são atualmente os medicamentos mais eficazes terapeuticamente que estão disponíveis para a redução da concentração de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *Low Density Lipoprotein*) na corrente sanguínea de pacientes que apresentam risco de doença cardiovascular. Assim sendo, as estatinas são usadas no tratamento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e aterosclerose. Um nível alto de LDL na corrente sanguínea foi associado à formação de lesões coronárias que obstruem o fluxo do sangue e podem romper-se e promover trombose. Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, página 879 (9ª. Ed. 1996).

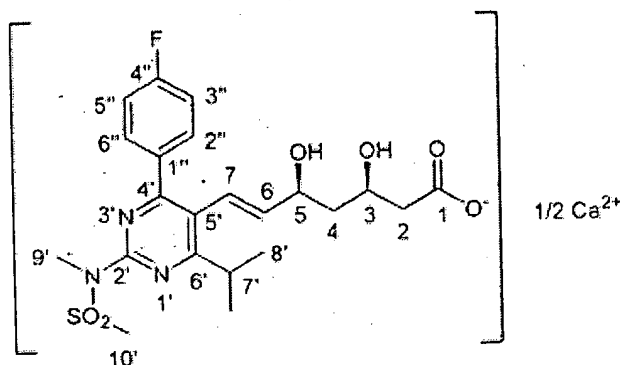
As estatinas inibem a biossíntese de colesterol em humanos, inibindo competitivamente a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A ("HMG-CoA") redutase. A HMG-CoA redutase catalisa a conversão de HMG para mevalonato, que é a etapa determinante da taxa na biossíntese do colesterol. A diminuição da produção de colesterol resulta no aumento do número de receptores de LDL e na correspondente redução da concentração de partículas de LDL na corrente sanguínea. A redução do nível de LDL na corrente sanguínea reduz o risco de doença da artéria coronária. *J.A.M.A.*, 1984,

251,351-74.

As estatinas disponíveis atualmente incluem lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina e atorvastatina. A lovastatina (descrita na Patente U.S. No. 4.231.938) e a simvastatina (descrita na Patente U.S. No. 4.444.784) são administradas na forma de lactona. Após a absorção, o anel de lactona é aberto no fígado por hidrólise química ou enzimática e o ácido hidroxilativo é gerado.

A pravastatina (descrita na patente U.S. No. 4.346.227) é administrada como sal sódico. A fluvastatina (descrita na Patente U.S. No. 4.739.073) e a cerivastatina (descrita nas Patentes U.S. Nos. 5.006.530 e 5.177.080), que também são administradas na forma de sal sódico, são compostos inteiramente sintéticos que são, em parte, estruturalmente diferentes dos derivados fúngicos dessa classe que contêm um anel hexaidronaftaleno. A atorvastatina e duas novas "superestatinas", rosuvastatina e pitavastatina, são administradas como sais cálcicos.

A rosuvastatina cálcica (monocálcio bis(+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino-pirimidin)-5-il]-(3R,5S)-diidroxil-(E)-6-heptenoato) é um inibidor da HMG-CoA redutase, desenvolvido pela Shionogi para o tratamento oral, uma vez ao dia, da hiperlipidemia (Ann Rep, Shionogi, 1996; Direct Communications, Shionogi, 8 fev. 1999 e 25 fev. 2000). A rosuvastatina cálcica tem a seguinte fórmula química:



A rosuvastatina cálcica é comercializada com o nome CRESTOR® para tratamento de mamíferos, como humanos. De acordo com o fabricante de CRESTOR®, ele deve ser administrado em uma dose diária de cerca de 5 mg a cerca de 5 40 mg. No caso de pacientes que requerem uma redução menos agressiva de LDL-C, ou que apresentam fatores de predisposição para miopatia, recomenda-se a dose de 5 mg, ao passo que a dose de 10 mg é recomendada para o paciente médio, a dose de 20 mg para os pacientes com 10 hipercolesterolemia alta e alvos lipídicos agressivos (>190 mg/dl) e a dose de 40 mg, para os pacientes que não responderam a doses menores.

A Patente U.S No. 5.260.440 descreve e reivindica a rosuvastatina, seu sal cálcico (2:1) e a sua forma lactona. 15 O processo da Patente '440 prepara a rosuvastatina reagindo 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-5-pirimidinacarbaldéido com metil(3R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-5-oxo-6-trifenilfosforanilideno hexanato em acetonitrilo sob refluxo. O grupo silil é então 20 clivado com fluoreto de hidrogênio, seguindo-se a redução com boroidreto de sódio e dietilmetoxiborano em tetraidrofurano (THF) para obter-se um éster metílico de rosuvastatina

O éster é então hidrolisado com hidróxido de sódio 25 (NaOH) em etanol sob temperatura ambiente, seguindo-se a remoção do etanol e a adição de éter, para se obter o sal sódico de rosuvastatina. O sal sódico é então convertido em sal cálcico. O sal sódico é dissolvido em água e mantido sob uma atmosfera de nitrogênio. Adiciona-se então cloreto 30 de cálcio à solução, o que resulta na precipitação de rosuvastatina cálcica (2:1). O processo para a preparação dos intermediários descrito na patente '440 fica incorporado ao presente por referência.

A mistura produzida em uma reação raramente é um

composto único suficientemente puro para atender aos padrões farmacêuticos. Na maioria dos casos, produtos colaterais e produtos secundários da reação e reagentes adjuntos usados na reação estarão presentes. Em certas etapas, durante a transformação da rosuvastatina contida na mistura de produtos em um ingrediente farmacêutico ativo (API, do inglês *Active Pharmaceutical Ingredient*), é preciso analisá-la quanto à sua pureza. Tipicamente, trata-se de análise por HPLC ou GC, para determinar se a rosuvastatina é adequada para continuar o processamento ou, em última instância, para uso em um produto farmacêutico. A rosuvastatina não precisa ser absolutamente pura. A pureza absoluta é um ideal teórico impossível de ser alcançado. Porém, existem padrões de pureza que se destinam a garantir que um API não se torne menos seguro para uso clínico por causa da presença de impurezas. Nos Estados Unidos, as diretrizes da *Food and Drug Administration* recomendam que os solicitantes limitem algumas impurezas a um nível abaixo de 0,1%.

20 Geralmente, produtos colaterais, produtos secundários e reagentes adjuntos (coletivamente chamados de "impurezas") são identificados espectroscopicamente e por outros métodos físicos e, então, as impurezas são associadas a uma posição de pico em um cromatograma (ou uma marca em uma placa de TLC). (Strobel p. 953) (Strobel, H.A., Heineman, W.R., *Chemical Instrumentation: A Systematic Approach*, 3ª Ed., (Wiley & Sons: New York 1989)). Desse modo, a impureza pode ser identificada por sua posição no cromatograma, que é convencionalmente medida em minutos entre a injeção da amostra na coluna e a eluição do componente específico através do detector, conhecido como "tempo de retenção". Esse período de tempo varia diariamente, com base nas condições da instrumentação e muitos outros fatores. Para minorar o efeito que essas

variações têm sobre a identificação precisa de uma impureza, os profissionais da área usam o "tempo de retenção relativo" ("RRT", do inglês *Relative Retention Time*) para identificar impurezas (Strobel p. 922). O RRT de uma impureza é o seu tempo de retenção dividido pelo tempo de retenção de um marcador de referência. Na teoria, a própria rosuvastatina poderia ser usada como marcador de referência, mas na prática ela está presente na mistura em uma proporção tão esmagadora que tende a saturar a coluna, levando a tempos de retenção irreproduzíveis; isto é, o máximo do pico correspondente à rosuvastatina tende a vaguar (Strobel Fig. 24,8(b) p 879 contém uma ilustração do tipo de pico assimétrico que se observa quando uma coluna é sobrecarregada). Assim, às vezes é desejável selecionar um composto alternativo que se possa acrescentar à mistura, ou que esteja presente na mistura, em uma quantidade suficientemente significativa para ser detectável e suficientemente baixa para não saturar a coluna, usando-se o referido composto como marcador de referência.

Um composto em um estado relativamente puro pode ser usado como um "padrão de referência" (um "marcador de referência" é semelhante a um padrão de referência, mas é usado para análise qualitativa) para determinar a quantidade do composto em uma mistura desconhecida. Quando o composto é usado como um "padrão externo", uma solução de concentração conhecida do composto é analisada pela mesma técnica que a mistura desconhecida (Strobel p. 924, Snyder p. 549) (Snyder, L.R., Kirkland, J.J. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª Ed. (John Wiley & Sons: New York 1979)). A quantidade do composto na mistura pode ser determinada comparando-se a magnitude da resposta do detector. Vide também a Patente US 6.333.198, incorporada ao presente por referência.

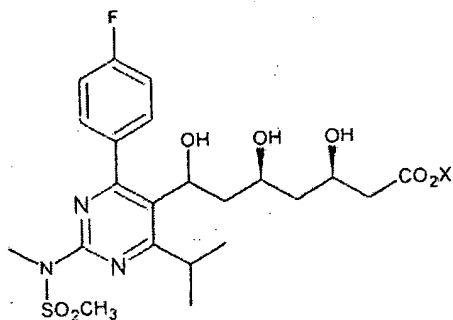
O composto padrão de referência também pode ser usado para determinar a quantidade de um outro composto na mistura, se o "fator de resposta", que compensa as diferenças na sensibilidade do detector em relação aos dois compostos, tiver sido previamente determinado (Strobel p. 894). Com essa finalidade, o composto padrão de referência pode ser adicionado diretamente à mistura e, nesse caso, é chamado de "padrão interno". (Strobel p.925, Snyder p.552).

O composto padrão de referência pode até ser usado como um padrão interno quando a mistura desconhecida contém alguma quantidade do composto padrão de referência, usando-se uma técnica denominada "adição de padrão", em que pelo menos duas amostras são preparadas adicionando-se quantidades conhecidas e diferentes do padrão interno (Strobel pp. 391-393, Snyder pp. 571, 572). A proporção da resposta do detector que é devida ao composto padrão de referência existente originalmente na mistura pode ser determinada por extrapolação de um plot da resposta do detector versus a quantidade do composto padrão de referência que foi adicionada a cada uma das amostras para zero (por exemplo, Strobel, Fig. 11.4, p. 392).

A presente invenção provê compostos que podem ser usados como padrão de referência e marcador de referência para a quantificação e identificação de rosuvastatina e de impurezas presentes em lotes de rosuvastatina.

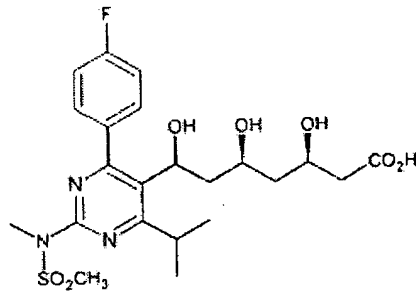
Sumário da Invenção

Em uma incorporação, a presente invenção provê uma rosuvastatina triol com a seguinte estrutura:

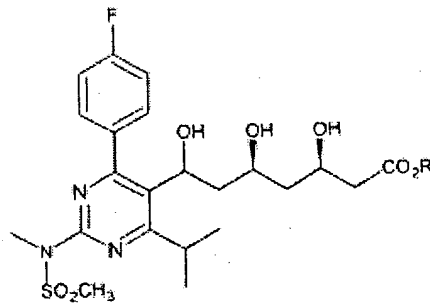


na qual X é um hidrogênio, um grupo alquil C₁-C₄, ou um álcali, ou um cátion de metal alcalino terroso, com a condição de que, quando X for um metal alcalino terroso, duas moléculas de rosuvastatina estejam presentes para cada molécula do cátion de metal.

Em uma outra incorporação, a presente invenção provê uma rosuvastatina triol na forma de ácido, que tem a seguinte estrutura:

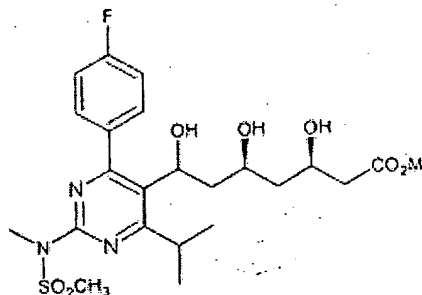


10 Ainda em outra incorporação, a presente invenção provê uma rosuvastatina triol na forma de éster, que tem a seguinte estrutura:



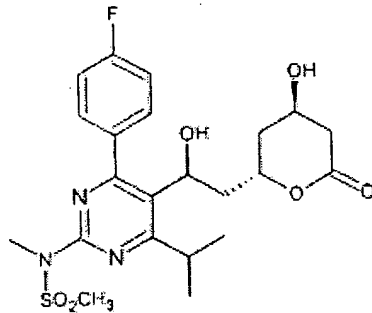
onde R é um alquil éster C₁-C₄.

15 Em uma incorporação, a presente invenção provê uma rosuvastatina triol na forma de sal, com a seguinte estrutura:



onde M é um álcali ou cátion de metal alcalino ferroso, com a condição de que, quando X for um metal alcalino ferroso, duas moléculas de rosuvastatina estejam presente para cada molécula do cátion de metal.

5 Em uma incorporação, a presente invenção provê uma rosuvastatina triol na forma de lactona, com a seguinte estrutura:



10 Em outra incorporação, a presente invenção provê cada uma das formas acima do triol em forma isolada ou purificada, substancialmente isenta da forma diol de rosuvastatina correspondente.

15 Em ainda outra incorporação, a presente invenção provê um processo para a preparação de uma rosuvastatina triol éster C₁-C₄ que consiste em: combinar o éster C₁-C₄ com uma solução de complexo borano-dimetilsulfeto em um solvente orgânico adequado para obter uma mistura de reação; combinar a mistura de reação resultante com uma solução de NaOH em água; acrescentar peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e
20 recuperar o triol éster.

25 Em uma outra incorporação a presente invenção provê um processo para a preparação de rosuvastatina triol éster C₁-C₄ que consiste em oxidar rosuvastatina diol éster C₁ a C₄ para obter rosuvastatina triol éster com um grupo hidroxil na posição 7.

Em outra incorporação a presente invenção provê um processo que consiste em: combinar rosuvastatina éster C₁-C₄ com uma solução de um borano em um solvente orgânico para obter uma mistura de reação; combinar a mistura de

reação resultante com uma solução de uma base inorgânica em água; adicionar peróxido, e recuperar o triol éster.

Em uma incorporação a presente invenção provê um processo para reduzir a quantidade de impurezas presente na
5 rosuvastatina cálcica medindo-se a quantidade de rosuvastatina triol cálcica em lotes de rosuvastatina cálcica, selecionando-se lotes da rosuvastatina cálcica com o nível desejável de triol e preparando-se composições farmacêuticas com o lote de rosuvastatina cálcica
10 selecionado.

Em outra incorporação, a presente invenção provê um processo para a redução da quantidade de rosuvastatina triol cálcica presente em uma mistura que compreende rosuvastatina diol cálcica e rosuvastatina triol cálcica,
15 que consiste em: medir a quantidade de rosuvastatina triol éster C₁-C₄ em lotes de rosuvastatina diol éster C₁-C₄; selecionar lotes de rosuvastatina diol éster C₁-C₄ com rosuvastatina triol éster C₁-C₄, e preparar composições farmacêuticas de rosuvastatina diol cálcica com o lote de
20 rosuvastatina diol éster C₁-C₄ selecionado.

Em outra incorporação, a presente invenção provê um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina éster (preferivelmente tert-butil) que consiste em: medir por GC ou HPLC a área sob um pico
25 correspondente a rosuvastatina triol éster em um padrão de referência constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol éster (preferivelmente tert-butil); medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra contendo
30 rosuvastatina triol e rosuvastatina diol ésteres (preferivelmente tert-butil), e determinar a quantidade de rosuvastatina triol éster na amostra comparando-se a área do padrão de referência com a área da amostra de teste.

Ainda em outra incorporação, a presente invenção provê

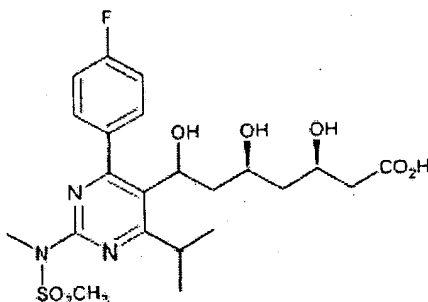
um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina cálcica que consiste em: medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em um padrão de referência
5 constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol cálcica; medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra constituída por sais cálcicos de rosuvastatina triol e rosuvastatina diol, e determinar a quantidade de triol
10 cálcico na amostra comparando-se a área do padrão de referência com a da amostra de teste.

Em uma incorporação, a presente invenção provê um método para a identificação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol
15 éster (preferivelmente tert-butil) que consiste em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra de marcador de referência; conduzir análise de GC ou HPLC com uma amostra de teste constituída por rosuvastatina diol
20 éster e rosuvastatina triol éster para obter um cromatograma de GC ou HPLC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo do triol éster na amostra comparando-se o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência com o tempo de retenção relativo
25 (RRT) da amostra de teste.

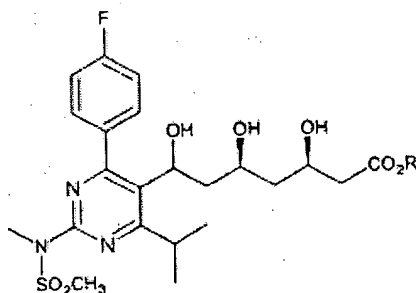
Em outra incorporação, a presente invenção provê um método para identificação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol
30 cálcica que consiste em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra de marcador de referência; conduzir análise de GC ou HPLC com uma amostra de teste constituída por sais cálcicos de rosuvastatina diol e rosuvastatina triol para obter um cromatograma de GC ou

HPLC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo (RRT) do triol cálcico na amostra comparando-se o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência com o tempo de retenção relativo (RRT) da amostra de teste.

Em uma incorporação a presente invenção provê um processo para a preparação de rosuvastatina triol ácido com a seguinte estrutura:

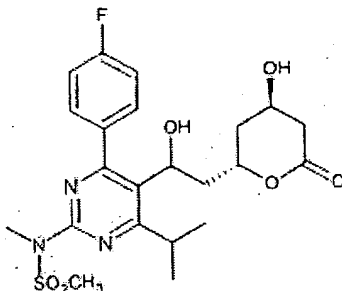


que consiste em: hidrolisar um éster com a seguinte estrutura:



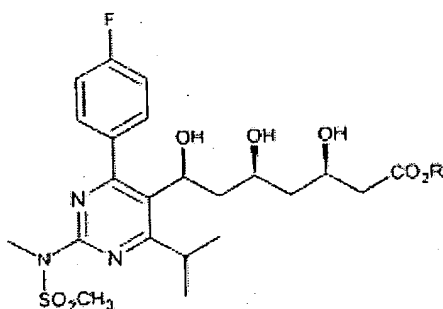
e converter o éster hidrolisado com um ácido, em que R é um grupo C₁-C₄.

Em uma incorporação a presente invenção provê um processo para preparar rosuvastatina triol lactona com a seguinte estrutura:



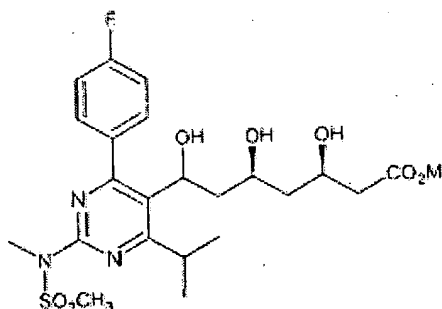
que consiste em hidrolisar um éster com a seguinte

estrutura:



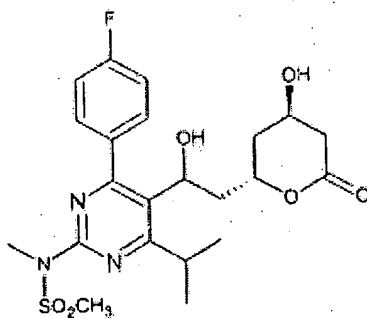
e converter o éster hidrolisado em uma lactona, em que R é um éster C₁-C₄.

- 5 Em uma incorporação, a presente invenção provê um processo para a preparação de rosuvastatina triol ácido com a seguinte estrutura:



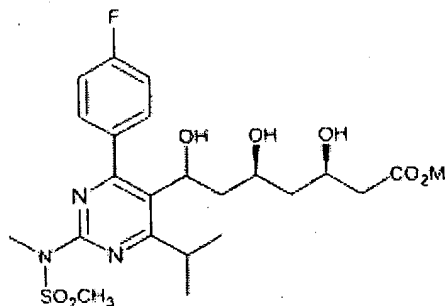
que consiste em hidrolisar uma lactona com a seguinte

- 10 estrutura:

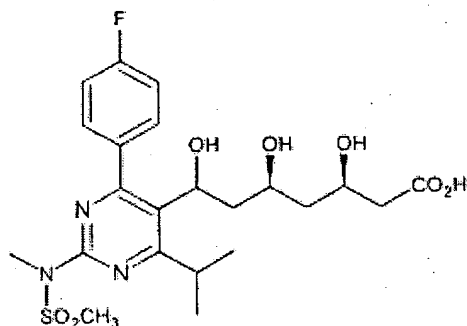


- e converter a lactona hidrolisada em um sal, em que M é um metal álcali ou um metal alcalino terroso, com a condição de que se o cátion de metal for um metal alcalino terroso, 15 duas moléculas de rosuvastatina estejam presentes para cada cátion.

Em uma incorporação, a presente invenção provê um processo para a preparação de rosuvastatina triol sal com a seguinte estrutura:



que consiste em promover o contato de um ácido com a seguinte estrutura



- 5 com uma base, com a condição de que se o cátion de metal for um metal alcalino terroso, duas moléculas de rosuvastatina estejam presentes para cada cátion.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um NMR de TBRE (Rosuvastatina Tert-butil
10 Éster) triol.

A Figura 2 é um cromatograma de HPLC que ilustra o uso de rosuvastatina triol cálcica como padrão de referência (incluindo um marcador de referência).

Descrição Detalhada da Invenção

- 15 Quando usado no presente documento, o termo "diol" refere-se aos dois grupos hidroxil presentes na rosuvastatina. Rosuvastatina diol é usada no presente como sinônimo de rosuvastatina.

Quando usada no presente, a expressão
20 "substancialmente isento(a)" significa tendo menos que cerca de 30% do composto correspondente (por exemplo, diol ou diastereoisômero); mais preferivelmente, menos que cerca de 20%; mais preferivelmente ainda, menos que cerca de 10%

e, o mais preferivelmente, menos que cerca de 5%, com base na área percentual por HPLC.

Quando usado no presente, o termo "tríol lactona" refere-se à lactona de rosuvastatina tríol.

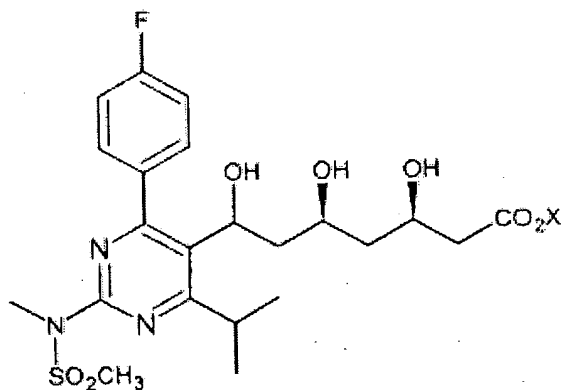
5 Quando usado no presente, o termo "padrão de referência" refere-se a um composto que pode ser usado tanto para análise quantitativa como para análise qualitativa de um ingrediente farmacêutico ativo. Por exemplo, o tempo de retenção do composto em HPLC permite o
10 estabelecimento de um tempo de retenção relativo, tornando possível, desse modo, a análise qualitativa. A concentração do composto em solução antes da injeção em uma coluna de HPLC permite a comparação das áreas sob os picos em um cromatograma, tornando possível, desse modo, a análise
15 quantitativa.

Um "marcador de referência" é usado na análise qualitativa para identificar os componentes de uma mistura com base na sua posição, por exemplo em um cromatograma ou em uma placa de Cromatografia de Camada Fina (TLC, do
20 inglês *Thin Layer Chromatography*) (Strobel, pp 921, 922, 953). Com essa finalidade, o composto não precisa obrigatoriamente ser adicionado à mistura, se estiver presente na mistura. Um "marcador de referência" é usado somente para análise qualitativa, ao passo que um padrão de
25 referência pode ser usado para análise quantitativa ou qualitativa, ou ambas. Consequentemente, um marcador de referência é um subconjunto de um padrão de referência, e está incluído na definição de um padrão de referência.

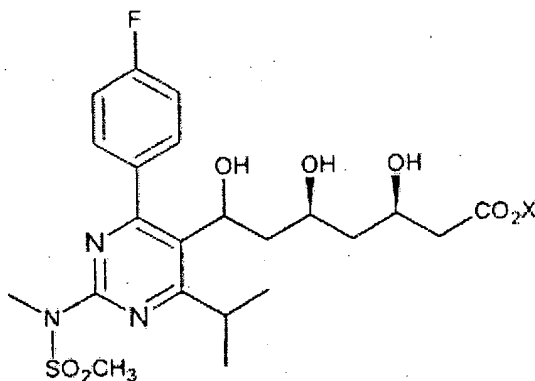
Embora até este ponto alguns conhecimentos referentes
30 a padrões de referência tenham sido descritos em termos gerais, os profissionais da área também entendem que a resposta do detector pode ser, por exemplo, a altura dos picos ou áreas integradas de picos de um cromatograma obtido, por exemplo, por detecção ultravioleta ou de índice

refratário, do eluente de um sistema HPLC, ou, por exemplo, detecção por ionização de chama ou detecção por condutividade térmica, do eluente de um cromatógrafo a gás, ou outra resposta de detector, por exemplo a absorção de UV, de marcas em uma placa fluorescente de TLC. A posição do padrão de referência pode ser usada para calcular o tempo de retenção relativo para a rosuvastatina e outras impurezas.

A presente invenção provê uma rosuvastatina triol que tem a seguinte estrutura:



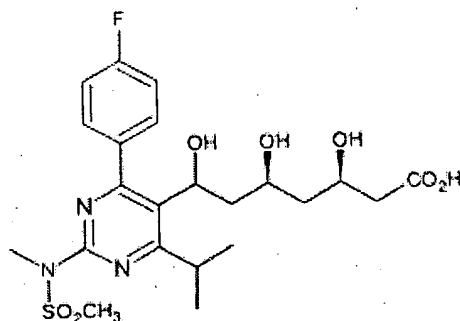
onde X é um hidrogênio, um álcali ou metal alcalino terroso, ou um grupo alquil C₁-C₄. Preferivelmente, X é um hidrogênio (isto é, rosuvastatina triol ácido), cálcio (Ca²⁺) (isto é, rosuvastatina triol cálcica), ou tert-butil (isto é, rosuvastatina triol tert-butil éster ("TBRE")). A presente invenção provê uma rosuvastatina triol com a seguinte estrutura:



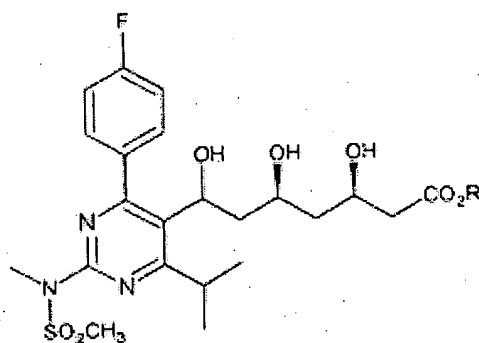
onde X é um hidrogênio, um álcali ou metal alcalino terroso, ou um grupo alquil C₁-C₄. Preferivelmente, X é um

hidrogênio (isto é, rosuvastatina triol ácido), cálcio (Ca^{2+}) (isto é, rosuvastatina triol cálcica) ou tert-butil (isto é, rosuvastatina triol tert-butil éster ("TBRE")) em sua forma isolada.

5 A presente invenção provê uma rosuvastatina triol em uma forma ácida com a seguinte estrutura:



A presente invenção provê rosuvastatina triol em forma de éster com a seguinte estrutura

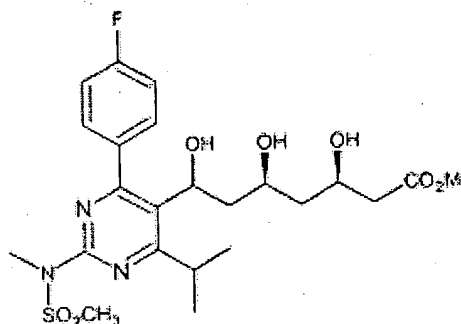


10

onde R é um grupo alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$. Preferivelmente, R é um grupo tert-butil ou metil. Mais preferivelmente, o R é tert-butil.

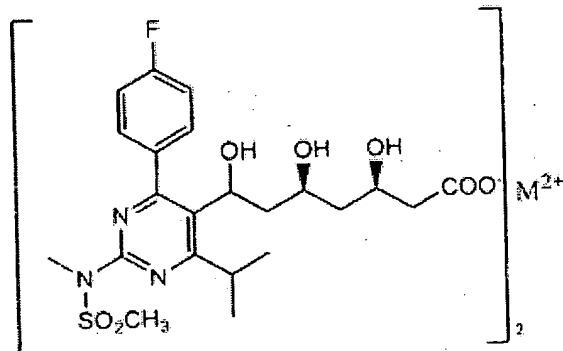
A presente invenção provê rosuvastatina triol na forma de um sal, com a seguinte estrutura:

15

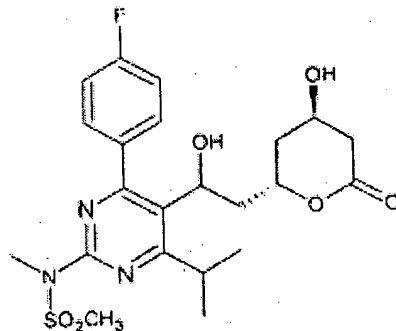


onde M é um metal álcali ou cátion de metal alcalino terroso. Preferivelmente, M é cálcio. Os profissionais com

experiência nessa área reconhecerão que quando M for um cátion de metal alcalino terroso, tal como cálcio, o sal será um sal hemicálcico (proporção 2:1):



5 A presente invenção provê também rosuvastatina triol na forma lactona com a seguinte estrutura:



A presente invenção também provê cada uma das formas acima da rosuvastatina triol substancialmente isentas da
10 rosuvastatina na forma diol correspondente. Assim sendo, a presente invenção provê:

a) Rosuvastatina triol éster C₁-C₄ substancialmente isenta de rosuvastatina diol éster C₁-C₄. Provê também rosuvastatina triol tert-butil éster substancialmente
15 isenta de rosuvastatina diol tert-butil éster;

b) Rosuvastatina triol ácido substancialmente livre de rosuvastatina diol ácido;

c) Rosuvastatina triol sal (preferivelmente sal cálcico) substancialmente isenta de rosuvastatina diol sal (preferivelmente sal cálcico), e
20

d) Rosuvastatina triol lactona substancialmente isenta de rosuvastatina diol lactona.

A presente invenção também provê cada uma das formas acima da rosuvastatina triol na configuração racêmica (7S) e (7R). As configurações (7S) e (7R) são diastereoisômeros.

Especificamente, a presente invenção provê:

5 a) Rosuvastatina triol éster C_1-C_4 , preferivelmente tert-butil éster, em formas racêmicas (7S) e (7R). Em uma incorporação, a forma (7S) é substancialmente isenta da forma (7R). Em uma incorporação, a forma (7R) é substancialmente isenta da forma (7S).

10 b) Rosuvastatina triol ácido em formas racêmicas (7S) e (7R). Em uma incorporação, a forma (7S) é substancialmente isenta da forma (7R). Em uma incorporação, a forma (7R) é substancialmente isenta da forma (7S).

15 c) Rosuvastatina triol sal (tal como cálcio) em formas racêmicas (7S) e (7R). Em uma incorporação, a forma (7S) é substancialmente isenta da forma (7R). Em uma incorporação, a forma (7R) é substancialmente isenta da forma (7S).

20 d) Rosuvastatina triol lactona em formas racêmicas (7S) e (7R). Em uma incorporação, a forma (7S) é substancialmente isenta da forma (7R). Em uma incorporação, a forma (7R) é substancialmente isenta da forma (7S).

A presente invenção também provê um método para a
25 preparação de rosuvastatina triol éster. O triol éster pode ser preparado oxidando-se rosuvastatina éster C_1-C_4 , particularmente tert-butil éster. A oxidação do éster pode ser conduzida combinando-se rosuvastatina éster C_1-C_4 , particularmente tert-butil éster, com borano (por exemplo BH_3 , B_2H_6). Podem ser usados complexos de borano, bem como
30 vários boranos monoalquil (C_1-C_8) e dialquil (C_1-C_8). Preferivelmente, combina-se uma solução do complexo borano-dimetilsulfeto em um solvente orgânico adequado com o éster. A mistura de reação pode ser agitada. Uma solução e uma base inorgânica, preferivelmente NaOH, em água é então

combinada com a mistura de reação, seguindo-se a adição de H_2O_2 (preferivelmente cerca de 30% em água). O H_2O_2 é, preferivelmente, adicionado gota a gota. Preferivelmente, a temperatura durante a adição de H_2O_2 é mantida abaixo de 50°C.

Além de H_2O_2 , outros reagentes de oxidação podem ser usados. Por exemplo, podem ser usados quaisquer outros peróxidos, inclusive t-butil hidroperóxido (TBHP) e monoperoxiftalato de magnésio hexaidrato (MMPP).

A base inorgânica é, preferivelmente, uma base de metal alcali, mais preferivelmente uma base de hidróxido, tal como NaOH, KOH e LiOH. Uma outra base que pode ser usada é NH_4OH .

A fase orgânica pode ser separada e lavada com água e/ou solução salina para remoção dos subprodutos miscíveis em água, tais como os subprodutos do borano (por exemplo, H_3BO_3). Ela também pode ser lavada com sulfeto de sódio, para remoção do excesso de peróxido de hidrogênio. A fase orgânica pode então ser concentrada para obtenção de um resíduo. A concentração pode ser realizada reduzindo-se a pressão para abaixo de 1 atmosfera, tal como abaixo de cerca de 100mmHg.

Após a reação, se assim for desejado, um agente de precipitação como cloreto de amônio ou um outro sal pode ser acrescentado para precipitar impurezas para fora da mistura de reação. O cloreto de amônio é usado para remover H_3BO_3 , o subproduto da reação. Em vez de usar o cloreto de amônio, um ácido como o ácido acético ou HCl pode ser usado para neutralizar a mistura básica. O H_3BO_3 pode ser removido lavando-se com água.

A rosuvastatina triol éster pode então ser purificada e isolada da rosuvastatina diol éster correspondente por cromatografia.

A presente invenção provê rosuvastatina triol éster em

sua forma isolada.

O triol éster pode então ser convertido no ácido, sal ou lactona correspondente.

O triol éster pode então ser convertido no triol sal por hidrólise do éster e adição de uma fonte de íons adequada. Para obter o sal cálcico pode-se usar uma combinação de hidróxido de sódio com cloreto de cálcio, ou hidróxido de cálcio.

A rosuvastatina éster pode ser convertida no sal suspendendo-se o éster em uma mistura de um solvente orgânico e água, e combinada com uma base como hidróxido de sódio para obter-se uma solução. O solvente orgânico pode ser álcool C₁-C₄, preferivelmente etanol. O solvente orgânico é então evaporado sob pressão reduzida, seguindo-se a adição de cloreto de cálcio, o que resulta na precipitação do sal cálcico do triol. O precipitado pode então ser recuperado por técnicas convencionais, como a filtração.

A presente invenção provê rosuvastatina triol sal em sua forma isolada.

Para obter-se a rosuvastatina triol ácido, o sal é combinado com um ácido, tal como ácido hidrocloreto ou sulfúrico. Em uma incorporação, rosuvastatina triol cálcica é suspensa em um solvente orgânico tal como diclorometano, ao qual acrescenta-se HCl aquoso. A rosuvastatina triol ácido é então isolada da mistura de reação, como, por exemplo, por separação da fase orgânica, seguida por remoção do solvente orgânico por evaporação sob pressão reduzida, por exemplo.

O ácido também pode ser obtido após hidrólise do éster, por acidificação da mistura de reação em vez do acréscimo de cloreto de cálcio. Podem ser usados ácidos inorgânicos, como HCl e H₂SO₄.

A presente invenção provê rosuvastatina triol ácido em

sua forma isolada.

A rosuvastatina lactona pode então ser obtida a partir do ácido sob condições que favorecem a lactonização. Em uma incorporação, rosuvastatina triol cálcica é dissolvida em um solvente orgânico como acetonitrilo, e acrescenta-se HCl aquoso. A mistura de reação pode então ser agitada. O solvente orgânico e a água podem então ser removidos, por exemplo por vaporização sob pressão reduzida, para obter-se a lactona.

10 Conforme declarado acima, esses compostos, a saber rosuvastatina triol ácido, sal, lactona e éster, podem ser usados como marcadores/padrões de referência. A Figura 2 mostra que os compostos da presente invenção podem ser usados como padrões de referência, tanto para quantificar
15 como para identificar as impurezas presentes em uma composição de rosuvastatina. A rosuvastatina triol cálcica fica próxima da rosuvastatina diol cálcica na coluna, mas não se sobrepõe ao pico da rosuvastatina. Essa ausência de sobreposição é ideal, pois torna mais fácil a
20 quantificação.

A presente invenção provê rosuvastatina triol lactona em sua forma isolada.

A presente invenção provê um processo para reduzir a quantidade de rosuvastatina triol cálcica presente em uma
25 mistura constituída por rosuvastatina cálcica e rosuvastatina triol cálcica, processo esse que consiste em: medir a quantidade de rosuvastatina triol cálcica em lotes de rosuvastatina diol cálcica; selecionar os lotes da rosuvastatina diol com o nível desejável do triol, e
30 preparar composições farmacêuticas com o lote de rosuvastatina diol selecionado. Outros sais em geral, além do cálcio, também podem ser usados nesse processo.

A presente invenção provê um processo para reduzir a quantidade de rosuvastatina triol cálcica presente em uma

mistura constituída por rosuvastatina diol cálcica e rosuvastatina triol cálcica, processo esse que consiste em: medir a quantidade de rosuvastatina triol éster C₁-C₄ em lotes de rosuvastatina diol éster C₁-C₄; selecionar lotes de rosuvastatina diol éster C₁-C₄ com o triol éster C₁-C₄, e preparar composições farmacêuticas de rosuvastatina diol cálcica com o lote de rosuvastatina diol éster C₁-C₄ selecionado. O éster é, preferivelmente, tert-butil.

A presente invenção provê um processo para reduzir a quantidade de rosuvastatina triol cálcica presente em uma mistura constituída por rosuvastatina diol cálcica e rosuvastatina triol cálcica, processo esse que consiste em: medir a quantidade de rosuvastatina triol lactona em lotes de rosuvastatina diol lactona; selecionar lotes da rosuvastatina diol lactona com o nível desejável de triol lactona, e preparar composições farmacêuticas de rosuvastatina diol cálcica com o lote de rosuvastatina diol lactona selecionado.

A presente invenção provê um processo para reduzir a quantidade de rosuvastatina triol cálcica presente em uma mistura constituída por rosuvastatina diol cálcica e rosuvastatina triol cálcica, processo esse que consiste em: medir a quantidade de rosuvastatina triol ácido em lotes de rosuvastatina diol ácido; selecionar lotes de rosuvastatina diol ácido com o nível desejável do triol ácido, e preparar composições farmacêuticas de rosuvastatina diol cálcica com o lote de rosuvastatina diol ácido selecionado.

A presente invenção provê um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol éster (preferivelmente tert-butil éster) que consiste em: medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol éster em um padrão de referência constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol éster (preferivelmente tert-butil); medir por GC ou

HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra de teste constituída por rosuvastatina triol e rosuvastatina diol ésteres (preferivelmente tert-butil), e determinar a quantidade do triol éster por comparação entre a área do padrão de referência e a área da amostra de teste.

A presente invenção provê um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina cálcica que consiste em medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em um padrão de referência constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol cálcica; medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra de teste constituída por sais cálcicos de rosuvastatina triol e rosuvastatina diol, e determinar a quantidade do triol cálcico na amostra comparando a área do padrão de referência com a área da amostra de teste. Outros sais em geral, além do cálcio, podem ser usados nesse processo.

A presente invenção provê um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina ácido que consiste em: medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol ácido em um padrão de referência constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol ácido; medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol ácido em uma amostra de teste constituída por rosuvastatina ácido e rosuvastatina diol ácido, e determinar a quantidade de triol ácido na amostra comparando a área do padrão de referência com a área da amostra de teste.

A presente invenção provê um método para determinar a quantidade de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina lactona que consiste em: medir por GC ou HPLC a área sob um

pico correspondente à rosuvastatina triol lactona em um padrão de referência constituído por uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol lactona; medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol lactona em uma amostra de teste contendo rosuvastatina triol lactona e rosuvastatina diol lactona, e determinar a quantidade de triol lactona na amostra comparando a área do padrão de referência com a da amostra de teste.

10 A presente invenção provê um método para identificação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol éster (preferivelmente tert-butil) que consiste em medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra de marcador de referência; 15 conduzir GC ou HPLC com uma amostra de teste contendo rosuvastatina éster e rosuvastatina triol éster para obter um cromatograma de HPLC ou GC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo (RRT) do triol éster na amostra comparando o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência ao tempo de retenção relativo (RRT) da amostra de teste. Preferivelmente a rosuvastatina diol e rosuvastatina triol éster são tert-butil ésteres.

25 Em uma outra incorporação, a presente invenção provê um método para a determinação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol cálcica que consiste em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra de marcador de referência; 30 conduzir GC ou HPLC com uma amostra de teste constituída pelos sais cálcicos de rosuvastatina diol e rosuvastatina triol para obter um cromatograma de HPLC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo (RRT)

do triol cálcico na amostra comparando o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência ao tempo de retenção relativo (RRT) da amostra de teste. Outros sais em geral, além do cálcio, também podem ser usados nesse processo.

5 Em outra incorporação, a presente invenção provê um método para identificação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol ácido que consiste em medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol ácido em uma amostra de marcador de referência; conduzir GC ou HPLC com uma amostra de teste constituída por rosuvastatina diol ácido e rosuvastatina triol ácido para obter um cromatograma de HPLC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo (RRT) do triol ácido na amostra comparando o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência ao tempo de retenção relativo (RRT) da amostra de teste.

15 Em uma outra incorporação, a presente invenção provê um método para a determinação do tempo de retenção relativo (RRT) de uma impureza em uma amostra de rosuvastatina diol lactona, que consiste em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente a rosuvastatina triol lactona em uma amostra de marcador de referência; realizar GC ou HPLC com uma amostra de teste que consiste de rosuvastatina diol ácido e rosuvastatina triol ácido para obter um cromatograma de HPLC com os tempos de retenção, e determinar o tempo de retenção relativo (RRT) do triol ácido em uma amostra comparando o tempo de retenção relativo (RRT) do marcador de referência com o tempo de retenção relativo (RRT) da amostra de teste.

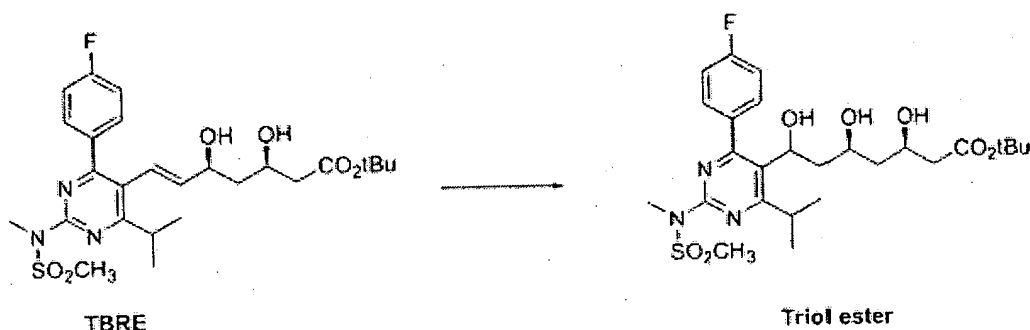
20 A invenção tendo sido descrita com referência a certas incorporações preferenciais, outras incorporações ficarão evidentes para o profissional experiente nessa área,

levando em consideração a especificação. A invenção é adicionalmente definida por referência aos exemplos seguintes, que descrevem em detalhe a preparação da composição e os métodos de uso da invenção. Ficará evidente para os profissionais experientes nessa área que muitas modificações, tanto dos materiais como dos métodos, poderão ser introduzidas sem que o escopo da invenção seja ultrapassado.

Exemplos

10

Exemplo 1: Síntese de Triol Éster



Misturou-se TBRE (10 g) com 1M solução de complexo borano-dimetilsulfeto em THF (56 ml), em uma atmosfera inerte. A mistura foi agitada por 3 horas a 20°C. Uma solução de NaOH (74 g) em água (5 ml) foi acrescentada lentamente. Adicionou-se H₂O₂ (30% em água, 15 ml) gota a gota, mantendo-se a temperatura da mistura abaixo de 50°C. A mistura foi agitada por 0,5 h. Uma solução concentrada de cloreto de amônio (150 ml) foi adicionada, e o precipitado foi filtrado. As fases foram separadas e a fase orgânica foi primeiramente lavada com uma solução concentrada de sulfeto de sódio (40 ml), em seguida com uma mistura de água (100 ml) e solução salina (100 ml) e, finalmente, com solução salina (150 ml). Então, um solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida, produzindo um resíduo semi-sólido, contendo triol, TBRE não reagida e algumas impurezas.

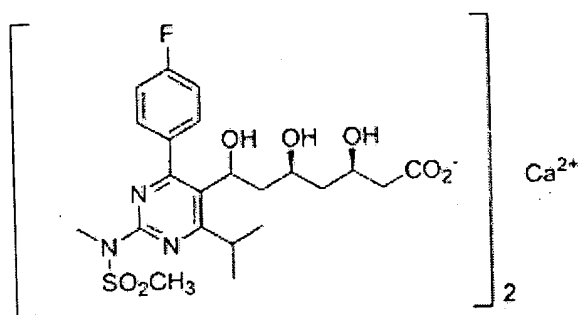
O triol foi isolado por duas separações

cromatográficas. A primeira separação foi realizada em uma coluna RP-18 (Coluna de Fase Inversa RediSep® C-18), usando-se um gradiente de 40% a 45% de EtOH em água. A segunda separação foi realizada em coluna de sílica normal (Coluna Disponível de Fase Normal), usando-se um gradiente de 0% a 1% de EtOH em CH₂Cl₂ como eluente. Pureza 93%. MS(ES⁺): M+H=556 M+Na+=578.

RediSep® é fabricada por Teledyne Isco, Inc. (Nebraska).

10

Exemplo 2: Síntese de Rosu-Ca-triol



2 g de material, consistindo de TBRE e triol-éster 2,85% (3,7 mmol do grupo carboxílico), foram suspensos em uma mistura de EtOH (10 ml) e água (6 ml). Acrescentou-se uma solução saturada de NaOH (0,35 g, 4,1 mmol), gota a gota, sob temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 2 horas. A solução foi concentrada sob vácuo para remoção de EtOH. O sal cálcico foi precipitado da solução em água por acréscimo de CaCl₂ (0,41 g, 3,7 mmol) a 40°C, mediante agitação. A agitação continuou por 1 hora à temperatura ambiente, e o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado. O material continha 2,82% de Rosu-Ca-triol e 95% de Rosu-Ca.

Exemplo 3: Síntese de Rosuvastatina Triol Ácido

25 Suspende-se Rosu triol Ca (0,5 g) em diclorometano (5 ml) e acrescenta-se HCl(1N em água, 1 ml). Após agitação por 15 minutos as fases são separadas, e a fase orgânica é concentrada a vácuo, produzindo o resíduo, que contém

principalmente o produto. O produto pode ser adicionalmente purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, com misturas de diclorometano-metanol como eluente), produzindo Rosu-triol-ácido pura.

5. Exemplo 4: Síntese de Rosuvastatina Triol Lactona

Dissolve-se Rosu-triol-Ca (4 g) em acetonitrilo (40 ml) e acrescenta-se HCl (1N em água, 40 ml). A mistura é agitada sob temperatura ambiente durante a noite. O acetonitrilo e a água são removidos por destilação sob
10 pressão reduzida. O resíduo, contendo o produto, pode ser adicionalmente purificado por cromatografia *flash* (gel de sílica; misturas de hexano/acetato etílico como eluentes), obtendo-se rosu-triol lactona pura.

Exemplo 5: Síntese de Rosuvastatina Triol Cálcica

15 Suspende-se 2 g de triol-éster puro (3,7 mmol) em uma mistura de EtOH (10 ml) e água (6 ml). Acrescenta-se gota a gota uma solução saturada de NaOH (0,35 g, 4,1 mmol) em temperatura ambiente, e a mistura é agitada por 2 horas. A solução é concentrada a vácuo para remoção de EtOH. O sal
20 cálcico é precipitado da solução aquosa por acréscimo de CaCl₂ (0,41 g, 3,7 mmol) a 40°C, mediante agitação. A agitação continua por 1 hora à temperatura ambiente, e o precipitado é filtrado, lavado com água e secado, obtendo-se Rosu-Ca-triol.

25

Condições de MS

Instrumento	Bruker Esquire 6000
Fonte:	Comutador ESI Positivo/Negativo
Massa alvo:	556 Da
Estabilidade do composto:	50%
30 "Trap drive"	100%
Octopolo Rádio Frequência:	195,3 Vpp
Saída capilar:	111,8 V
Taxa do fluxo de gás para secagem:	10 L/min

Nebulizador: 60 psig

Temperatura do gás de

secagem 365 °C

"V cap": 4000 V

5 Método HPLC para Perfil de Impurezas de TBRE

Coluna: C18

Fase Móvel: Gradiente do Eluente A e Eluente B

Gradiente: Tempo(min) Eluente A (%) Eluente B (%)

	Tempo(min)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
	0	100	0
10	2	84	16
	23	84	16
	36	10	90
	40	10	90

Eluente A: 60% 0,005M Acetato de Amônio 40%

15 Acetonitrilo:Etanol = 2:3

Eluente B: 100% Acetonitrilo:Etanol = 1:4

Deteccção de UV: 243 nm

Tempo de funcionamento: 55 min

Taxa do fluxo: 0,6 ml/min

20 Volume de injeção: 5 µl

Temperatura da coluna: 5°C

Limite de descarte: Abaixo de 0,02%

Preparação da amostra: 0,5 mg/ml

RT de TBRE: cerca de 24,5 min

25 RRT de impureza Triol-TBRE é 0,6, correspondente ao pico principal de TBRE.

Método HPLC para Perfil de Impurezas de ROSU

Coluna: C18

Fase Móvel: Gradiente do Eluente A, Eluente B e Eluente C

30 Gradiente:

Tempo(min)	Eluente A(%)	Eluente B(%)	Eluente C(%)
0	100	0	0
15	0	100	0
20	0	93	7

30	0	78	22
40	0	5	95
45	0	5	95

5 Eluente A: 60% 0,05% Ácido acético glacial pH 3,5 com
hidróxido de amônio 35% Acetonitrilo 5% Etanol

Eluente B: 55% 0,05% Ácido acético glacial pH 3,5 com
hidróxido de amônio 45% Acetonitrilo

Eluente C: 100% Etanol

Detecção de UV: 243 nm

10 Tempo de funcionamento: 45 min

Taxa do fluxo: 0,5 ml/min

Volume de injeção: 10 µl

Temperatura da coluna: 20°C

Limite de descarte: Abaixo de 0,02%

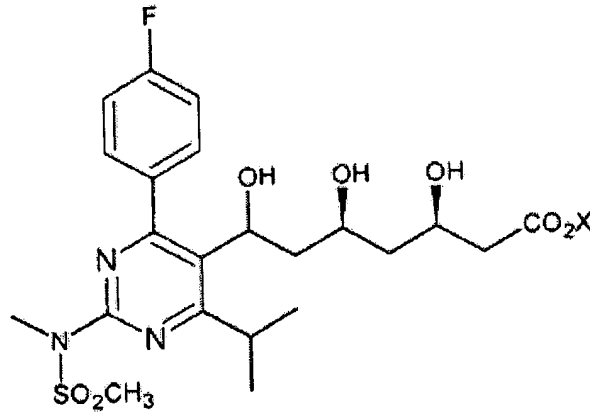
15 Preparação da amostra: 0,2 mg/ml

RT de ROSU: cerca de 19 min

RRT de impureza Triol-ROSU é 0,7, correspondente ao pico
principal de ROSU.

Reivindicações

1. UMA ROSUVASTATINA TRIOL, caracterizada por:
a rosuvastatina triol ter a seguinte estrutura:



5

em que X é um hidrogênio, um álcali ou um metal alcalino terroso, ou um grupo alquil C₁-C₄.

2. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1,
10 caracterizada por:

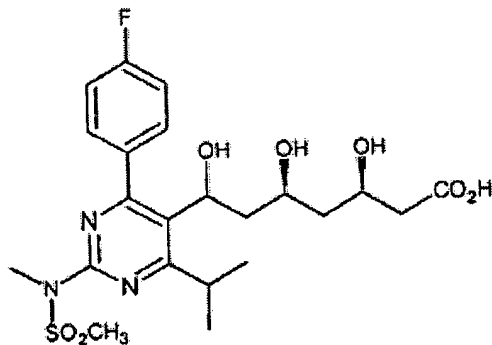
a rosuvastatina triol ser isolada.

3. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1
ou 2, caracterizada por:

15 a rosuvastatina triol ser substancialmente isenta da rosuvastatina diol correspondente.

4. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1,
na forma de ácido, caracterizada por:

20 a rosuvastatina triol ter a seguinte estrutura:



5. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por:

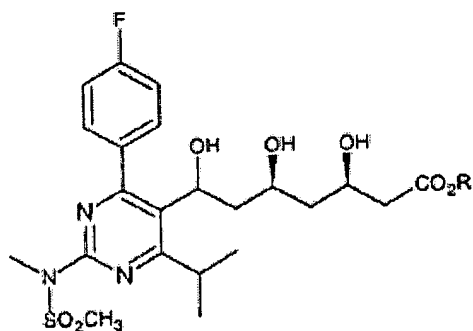
a rosuvastatina triol ser isolada.

5 6. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizada por:

a rosuvastatina triol ser substancialmente isenta da rosuvastatina diol correspondente.

10 7. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1, na forma de éster, caracterizada por:

a rosuvastatina triol ter a seguinte estrutura:



em que R representa um alquil C₁₋₄.

15

8. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por:

a rosuvastatina triol éster ser isolada.

20 9. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizada por:

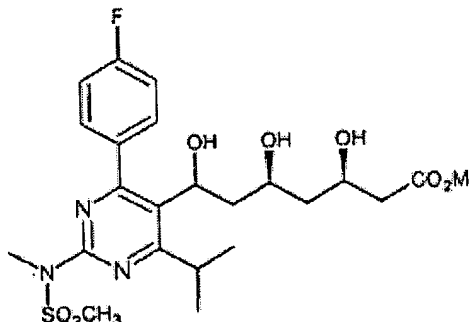
a rosuvastatina triol éster ser substancialmente isenta da rosuvastatina diol éster correspondente.

25 10. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 7, 8 ou 9, caracterizada por:

o éster ser tert-butil éster.

11. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1, na forma de sal, caracterizado por:

a rosuvastatina triol ter a seguinte estrutura:



5 em que M representa um álcali ou cátion de metal alcalino terroso.

12. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por:

10 o cátion de metal ser um metal alcalino terroso com duas moléculas de rosuvastatina presentes para cada molécula de cátion.

13. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação

15 12, caracterizada por:

o cátion de metal ser Ca^{2+} .

14. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 11, 12, ou 13, caracterizada por:

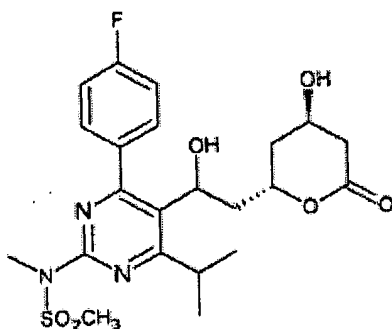
20 a rosuvastatina triol ser isolada.

15. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 11, 12, 13, ou 14, caracterizada por:

25 a rosuvastatina triol ser substancialmente isenta da rosuvastatina diol correspondente.

16. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 1, na forma de lactona, caracterizada por:

a rosuvastatina triol ter a seguinte estrutura:



17. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por:

a rosuvastatina triol lactona ser isolada.

5

18. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizada por:

a rosuvastatina triol lactona ser substancialmente isenta da rosuvastatina diol correspondente.

10

19. A ROSUVASTATINA TRIOL de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 18, caracterizada por:

a rosuvastatina triol ser selecionada no grupo que consiste de: rosuvastatina triol na forma (7S); rosuvastatina triol na forma (7R), e rosuvastatina triol racêmica.

15

20. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO TRIOL de acordo com qualquer das reivindicações de 7 a 10 ou de 18 a 19, caracterizado por:

20

o processo consistir em: oxidar rosuvastatina diol éster C₁ a C₄ para obter rosuvastatina triol éster com um grupo hidroxil na posição 7.

25

21. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

o processo consistir em: combinar rosuvastatina éster C₁-C₄ com uma solução de borano em um solvente orgânico

para obter uma mistura de reação; combinar a mistura de reação resultante com uma solução de uma base inorgânica em água; adicionar peróxido, e recuperar o triol éster.

5 22. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado por:

o borano ser um complexo borano-dimetilsulfeto.

10 23. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por:

o borano ser um monoalquil-borano ou um dialquil-borano.

15 24. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado por:

o peróxido ser H_2O_2 .

20 25. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado por:

o peróxido ser tert-butil hidroperóxido (TBHP) ou monoperoxifitalato de magnésio hexaidrato (MMPP).

25 26. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por:

a base ser uma base inorgânica.

30 27. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por:

a base inorgânica ser uma base de metal alcalino.

28. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por:

a base ser uma base de hidróxido.

29. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 28,

caracterizado por:

a base de hidróxido ser NaOH, KOH ou LiOH.

30. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 21,
5 caracterizado por:

a base ser NH_4OH .

31. O PROCESSO de acordo com qualquer das reivindicações
de 0 a 30, caracterizado por:

10 o solvente orgânico ser um éter $\text{C}_3\text{-C}_8$.

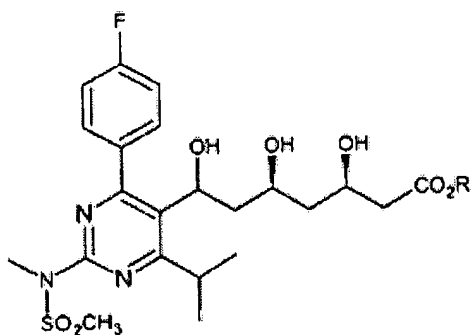
32. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 31,
caracterizado por:

o solvente orgânico ser tetraidrofurano.

15

33. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO TRIOL SAL de acordo
com a reivindicação 11, caracterizado por:

o processo consistir em: suspender o triol éster da
seguinte fórmula:



20

na qual R é um éster $\text{C}_1\text{-C}_4$, em uma mistura de água e um
solvente orgânico, e combinar essa suspensão com uma base e
uma fonte de íons.

25 34. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 33,
caracterizado por:

o solvente orgânico ser um álcool $\text{C}_1\text{-C}_4$.

35. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 33,

caracterizado por:

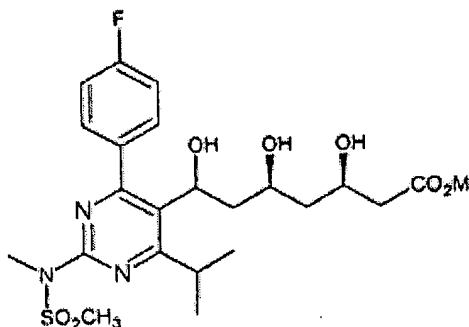
o solvente orgânico ser etanol.

36. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 33, 34 ou 35,
5 caracterizado por:

a fonte de íons ser cloreto de cálcio.

37. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO TRIOL ÁCIDO de acordo
com a reivindicação 4, caracterizado por:

10 o processo consistir em promover o contato entre
rosuvastatina triol sal da seguinte fórmula:



com um ácido, sendo que M é um álcali ou um metal alcalino
terroso.

15

38. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 37,
caracterizado por:

o ácido ser ácido hidrolórico ou ácido sulfúrico.

20 39. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 37 ou 38,
caracterizado por:

o sal de rosuvastatina triol ser combinado com um
solvente orgânico.

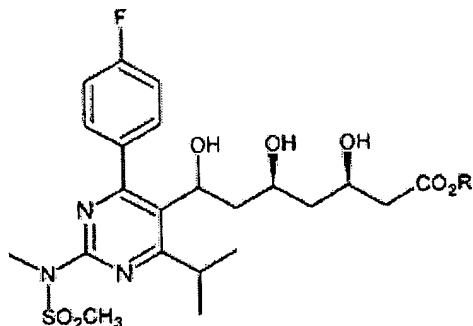
25 40. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 39,
caracterizado por:

o solvente orgânico ser diclorometano.

41. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA TRIOL

ÁCIDO de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por:

o processo consistir em hidrolisar um éster da seguinte fórmula:



5 com um ácido, sendo que R é um éster C₁-C₄.

42. O PROCESSO de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por:

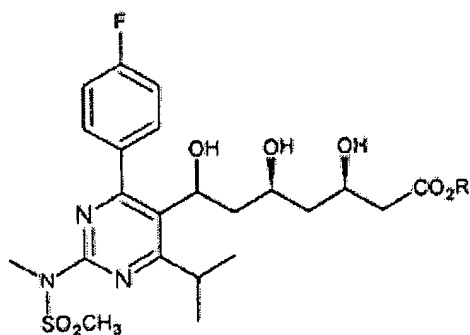
o ácido ser HCl ou H₂SO₄.

10

43. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA LACTONA de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 19, caracterizado por:

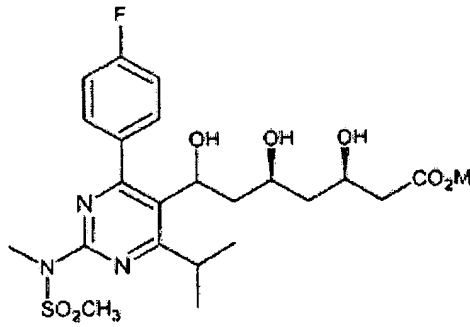
o processo consistir em hidrolisar o triol éster da seguinte fórmula:

15



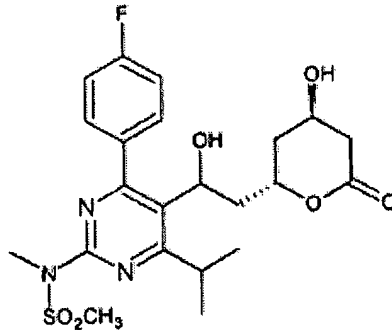
na qual R é um éster C₁-C₄, e converter o éster hidrolisado em uma lactona.

20 44. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA TRIOL SAL de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 15 e de 18 a 19, com a seguinte estrutura:



caracterizado por:

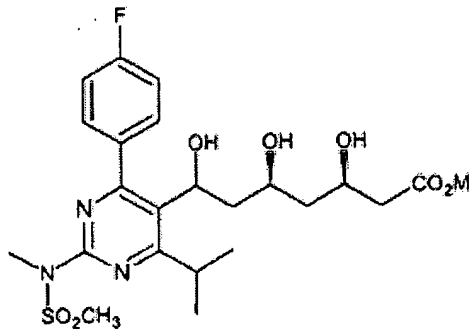
o processo consistir em hidrolisar uma lactona tendo a seguinte estrutura:



5

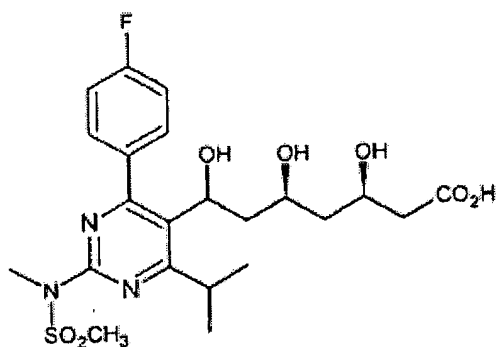
e converter a lactona hidrolisada em um sal, sendo que M é um metal álcali ou um metal alcalino terroso.

45. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA TRIOL
10 SAL de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 20, com a seguinte estrutura:



caracterizado por:

o processo consistir em promover o contato de um ácido
15 que tem a seguinte estrutura



com uma base.

46. UM PROCESSO PARA A REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE IMPUREZAS
5 PRESENTES EM UMA COMPOSIÇÃO DE ROSUVASTATINA CÁLCICA,
caracterizado por:

o processo consistir em: medir a quantidade de
rosuvastatina triol cálcica em lotes de rosuvastatina diol
cálcica; selecionar lotes da rosuvastatina diol cálcica com
10 o nível desejável de rosuvastatina triol cálcica, e
preparar composições farmacêuticas com o lote de
rosuvastatina diol selecionado.

47. UM PROCESSO PARA A REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE
15 ROSUVASTATINA TRIOL ÉSTER PRESENTE EM UMA MISTURA QUE
CONSISTE DE ROSUVASTATINA DIOL ÉSTER E ROSUVASTATINA TRIOL
ÉSTER, caracterizado por:

o processo consistir em: medir a quantidade de
rosuvastatina triol éster C₁-C₄ em lotes de rosuvastatina
20 diol éster C₁-C₄; selecionar lotes de rosuvastatina diol
éster C₁-C₄ com o triol éster C₁-C₄, e preparar composições
farmacêuticas de rosuvastatina diol cálcica com o lote de
rosuvastatina diol éster C₁-C₄ selecionado.

25 48. UM MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE UMA
IMPUREZA EM UMA AMOSTRA DE ROSUVASTATINA DIOL ÉSTER,
caracterizado por:

o método consistir em: medir por GC ou HPLC a área sob

um pico correspondente a rosuvastatina triol éster em um padrão de referência que consiste em uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol éster; medir por HPLC ou GC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra que consiste de rosuvastatina triol e rosuvastatina diol ésteres, e determinar a quantidade do triol éster na amostra comparando a área do padrão de referência com a área da amostra do teste.

10 49. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 48, caracterizado por:

o triol éster ser tert-butil éster.

15 50. UM MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE UMA IMPUREZA EM UMA AMOSTRA DE ROSUVASTATINA CÁLCICA, caracterizado por:

o método consistir em: medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em um padrão de referência que consiste de uma quantidade conhecida de rosuvastatina triol cálcica; medir por GC ou HPLC a área sob um pico correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra que consiste de sais cálcicos de rosuvastatina triol e rosuvastatina diol, e determinar a quantidade do triol cálcico na amostra comparando a área do padrão de referência com a da amostra do teste.

25 51. UM MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DO TEMPO RELATIVO DE RETENÇÃO (RRT) DE UMA IMPUREZA EM UMA AMOSTRA DE ROSUVASTATINA DIOL ÉSTER, caracterizado por:

30 o método consistir em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo correspondente a rosuvastatina triol éster em uma amostra marcadora de referência; conduzir análise de GC ou HPLC com uma amostra para teste que consiste de rosuvastatina diol éster e rosuvastatina triol

éster para obter um cromatograma de GC ou HPLC com tempos de retenção, e identificar o tempo de retenção relativo do triol éster da amostra, por meio da comparação entre o tempo de retenção relativo do marcador de referência e o tempo de retenção relativo da amostra do teste.

52. O MÉTODO de acordo com a reivindicação 51, caracterizado por:

o triol éster ser um tert-butil éster.

10

53. UM MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO RELATIVO (RRT) DE UMA IMPUREZA EM UMA AMOSTRA DE ROSUVASTATINA DIOL CÁLCICA, caracterizado por:

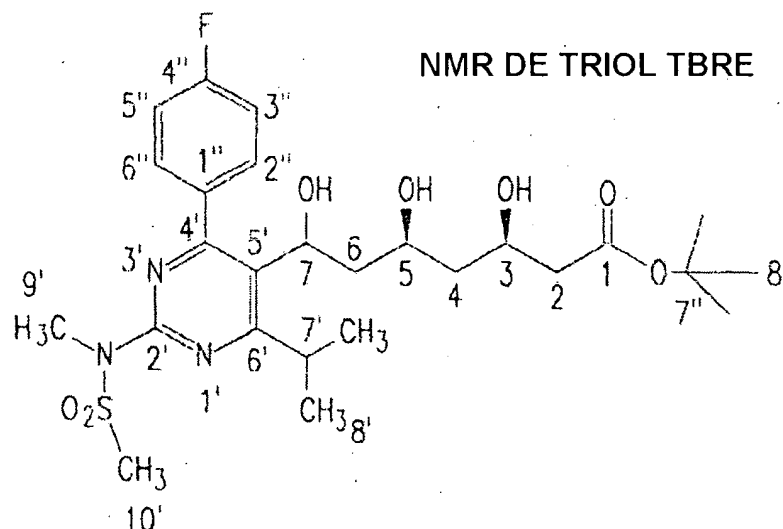
o método consistir em: medir por GC ou HPLC o tempo de retenção relativo correspondente a rosuvastatina triol cálcica em uma amostra marcadora de referência; conduzir análise de GC ou HPLC com uma amostra de teste que consiste dos sais cálcicos de rosuvastatina diol e rosuvastatina triol para obter um cromatograma de HPLC com os tempos de retenção, e identificar o tempo de retenção relativo do triol cálcico na amostra por meio de comparação entre o tempo de retenção relativo do marcador de referência e o tempo de retenção relativo da amostra do teste.

54. O USO DE UM COMPOSTO de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, caracterizado por:

o composto ser usado como um padrão de referência ou um marcador de referência para a determinação da pureza de rosuvastatina ácido, rosuvastatina éster, rosuvastatina sal (preferivelmente o sal cálcico) e rosuvastatina lactona.

30

FIGURA 1



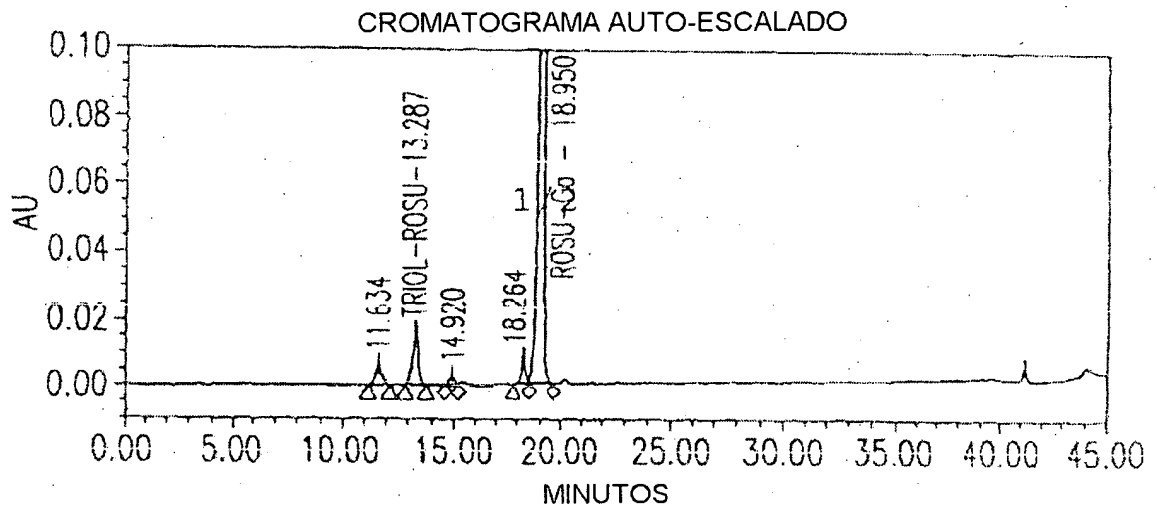
ÁTOMO NÚMERO	^1H NMR (CDCl_3)	^{13}C NMR (CDCl_3)	
	δ	δ	$J(\text{Hz})$
1		172.17	
2	2.33	42.22	
3	4.19	69.35	
4	1.58, 1.34	40.93	
5	4.21	70.41	
6	2.29, 1.58	42.84	
7	5.31	66.12	
2'		157.23	
4'		165.06	
5'		125.07	
6'		178.04	
7'	3.87	32.42	
8'	1.33	22.29, 22.79	
9'	3.53	33.08	
10'	3.50	42.51	
1''		134.80	3
2'',6''	7.52	131.7	8
3'',5''	7.13	115.24	21
4''		163.24	249
7''		81.95	
8''	1.46	28.09	

FIGURA 2

CROMATOGRAMA ILUSTRATIVO DO USO DE ROSUVASTATINA TRIOL CÁLCICA
COMO PADRÃO DE REFERÊNCIA (INCLUSIVE MARCADOR DE REFERÊNCIA)

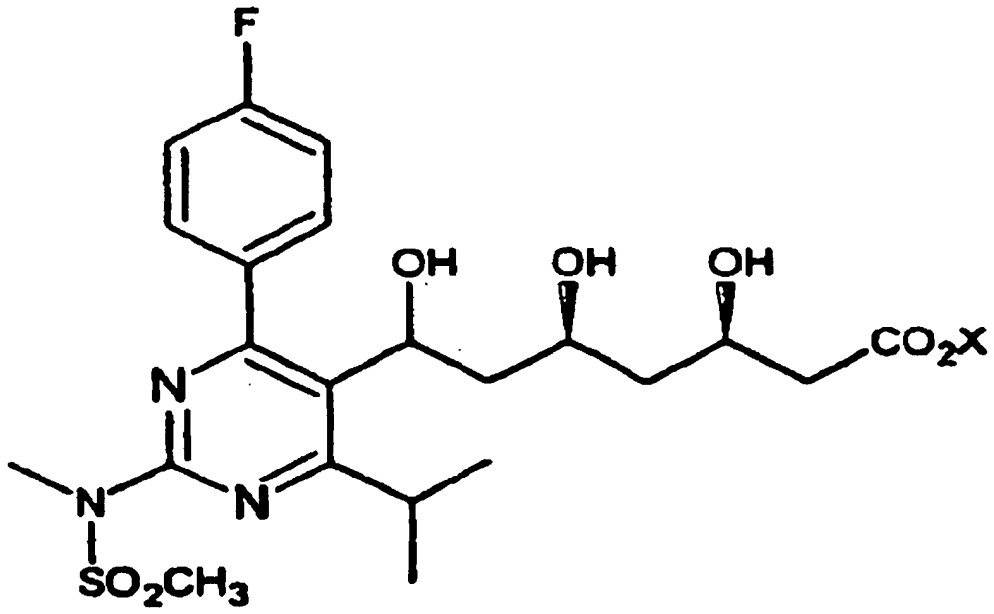
INFORMAÇÕES SOBRE A AMOSTRA

VOLUME DE INJEÇÃO:	10.00 μ l
TEMPO DE FUNCIONAMENTO:	45,0 MINUTOS
RÓTULO	



RESULTADOS DOS PICOS

	NOME	RI	ALT.	AREA	% AREA	RESOLUÇÃO USP
1		11.634	6168	114647	1.20	
2	TRIOL-ROSU	13.287	16643	261465	2.73	3.53
3		14.920	2613	37864	0.40	
4		18.264	8363	113278	1.18	
5	ROSU-Co	18.950	749895	9040213	94.49	2.07



A handwritten signature or mark, possibly a stylized letter 'E', located to the right of the chemical structure.

RESUMO

FORMA TRIOL DE ROSUVASTATINA - Provê-se um triol de rosuvastatina e seu uso como um padrão de referência para análise da rosuvastatina.